

Синдром Хаммана–Рича у ребенка раннего возраста

Т.А. Миненкова¹, Ю.Л. Мизерницкий², Н.С. Разинькова¹, А.В. Серезкина¹, М.В. Костюченко²

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Hamman–Rich syndrome in a young child

T.A. Minenkova¹, Yu.L. Mizernitsky², N.S. Razinkova¹, A.V. Serezhkina¹, M.V. Kostyuchenko²

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Синдром Хаммана–Рича (идиопатический фиброзирующий альвеолит) – заболевание легких неустановленной природы, которое характеризуется неинфекционным воспалением интерстициальной ткани, альвеол и терминальных бронхиол с исходом в прогрессирующий легочный фиброз. Идиопатический фиброзирующий альвеолит в раннем возрасте, несмотря на своевременную верификацию диагноза и терапию, характеризуется быстро прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. В статье описан клинический случай синдрома Хаммана–Рича у ребенка 8 мес, основные клинические проявления и особенности диагностики синдрома.

Ключевые слова: дети, синдром Хаммана–Рича, идиопатический фиброзирующий альвеолит.

Для цитирования: Миненкова Т.А., Мизерницкий Ю.Л., Разинькова Н.С., Серезкина А.В., Костюченко М.В. Синдром Хаммана–Рича у ребенка раннего возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 83–87. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-83-87

Hamman–Rich syndrome (idiopathic fibrosing alveolitis) is a lung disease of unknown nature, characterized by non-infectious inflammation of the interstitium, alveoli and terminal bronchioles with an outcome in progressive pulmonary fibrosis. Idiopathic fibrosing alveolitis in young children, despite the timely verification of the diagnosis and therapy, is characterized by an unfavorable prognosis and rapidly progressive course. The article describes the clinical case of Hamman–Rich syndrome in a child of 8 months, its main clinical manifestations and diagnostic features.

Key words: children, Hamman–Rich syndrome, idiopathic fibrosing alveolitis.

For citation: Minenkova T.A., Mizernitsky Yu.L., Razinkova N.S., Serezhkina A.V., Kostyuchenko M.V. Hamman–Rich syndrome in a young child. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(4): 83–87 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-83-87

Синдром Хаммана–Рича (идиопатический фиброзирующий альвеолит) характеризуется патологическим процессом в альвеолах и интерстициальной ткани легких неясной природы, что приводит к прогрессирующему фиброзу и сопровождается нарастающей дыхательной недостаточностью. Первые упоминания о болезни относятся к 1935 г.,

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Миненкова Татьяна Александровна – к.м.н., асс. кафедры педиатрии Курского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5099-4734
e-mail: minenkovata@mail.ru

Разинькова Наталья Сергеевна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии Курского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7711-8865

Серезкина Александра Владимировна – асс. кафедры педиатрии Курского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0283-2498

305041 Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

Мизерницкий Юрий Леонидович – д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0740-1718

Костюченко Маргарита Васильевна – к.м.н., ст. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

когда L. Hamman и A. Rich [1] описали ряд больных с быстро прогрессирующим легочным фиброзом и дыхательной недостаточностью, приведшим в течение нескольких месяцев к летальному исходу.

В 1999, 2002 и 2013 гг. были приняты совместные соглашения Американского торакального общества и Европейского респираторного общества по интерстициальным заболеваниям легких. В этих соглашениях были выделены и дифференцированы различные формы идиопатических интерстициальных пневмоний преимущественно по морфологическим признакам. Собственно идиопатический фиброзирующий альвеолит в настоящее время рассматривается как заболевание с морфологической картиной интерстициальной пневмонии [1–3]. Другие формы интерстициальных пневмоний, в их числе острая интерстициальная пневмония (синдром Хаммана–Рича), неспецифическая интерстициальная пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония, интерстициальная болезнь с респираторным бронхиолитом и другие типы идиопатических интерстициальных пневмоний являются самостоятельными заболеваниями [4].

Этиология синдрома Хаммана–Рича до конца не известна. Существовавшие многие годы теории

вирусного, полиэтиологического происхождения болезни не получили подтверждения с позиции доказательной медицины. Повышенная частота полиморфизмов генов, кодирующих ряд цитокинов, профибротических молекул, матриксных металлопротеиназ, которая была показана при первоначальном изучении генетического компонента идиопатического легочного фиброза, в дальнейшем также не подтвердилась [5].

Гены, дефекты которых обнаружены у пациентов с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, включают гены, связанные с теломеразой (*TERT* и *TERC*), сурфактантными белками С (*SPC*) и А2 (*SPA2*) и белком *ELMOD2*. Мутации генов *TERT* или *TERC* были выявлены примерно в 18% случаев семейного легочного фиброза (среди кровных родственников) и реже – в спорадических случаях [6]. Эти мутации приводят к укороченной длине теломеров как у пораженных индивидуумов, так и у бессимптомных носителей, а у некоторых родственников также были продемонстрированы укороченные теломеры, что может свидетельствовать об эпигенетической природе этого феномена [7]. Кроме того, короткие теломеры в отсутствие мутаций *TERT/TERC* были выявлены в 25% спорадических и 37% семейных случаев идиопатического фиброзирующего альвеолита, что указывает на другие механизмы укорочения теломеров.

Общий однонуклеотидный полиморфизм в области промотора гена *MUC5B* (муцин 5В) был обнаружен в 38% случаев идиопатического легочного фиброза [6]. Следует отметить, что хотя полиморфизм промотора *MUC5B*, по-видимому, создает повышенный риск развития идиопатического легочного фиброза, он может быть связан с улучшением выживаемости при этом заболевании [7]. Недавно проведенные два крупных исследования по изучению генных ассоциаций подтвердили связь синдрома Хаммана–Рича с нуклеотидными вариантами *TERT*, *TERC* и *MUC5B*, а также другими новыми локусами (например, *TOLLIP*), некоторые из которых, как полагают, участвуют в клеточно-клеточной адгезии и репарации ДНК [8, 9].

С учетом патогенеза предполагается, что в интерстициальной ткани легких снижается распад коллагена и повышается его синтез фибробластами и альвеолярными макрофагами. По данным А. Ferreira и соавт. [10], заболевание относится к аутоиммунным. Комплексы антиген–антитело откладываются в стенках мелких сосудов легких. Под влиянием циркулирующих иммунных комплексов, лизосомальных ферментов альвеолярных макрофагов и нейтрофилов происходят повреждение легочной ткани, уплотнение, утолщение межальвеолярных перегородок, облитерация альвеол и капилляров фиброзной тканью. Патоморфологические изменения в легких при этом заболевании происходят в виде трех взаи-

мосвязанных процессов: интерстициальный отек, интерстициальное воспаление (альвеолит) и интерстициальный фиброз.

В клинической картине заболевания определяющая роль принадлежит дыхательной недостаточности. Одышка – главный симптом практически у всех больных идиопатическим легочным фиброзом, наблюдается у большинства пациентов, особенно у детей младшего возраста и служит наиболее ранним признаком заболевания. Дыхательная недостаточность вначале возникает или усиливается при физической нагрузке, но неуклонно прогрессирует. У больных, как правило, отмечается кашель – непродуктивный или со скудной слизистой мокротой. Цианоз – менее постоянный и более поздний признак болезни, возникает или усиливается при физической нагрузке, у маленьких детей при кормлении [1, 11].

Как правило, в процессе болезни отмечается значительное похудание детей, отставание в росте. Частый и прогностически неблагоприятный признак – утолщение концевых фаланг пальцев по типу барабанных палочек, ногтей в форме часовых стекол («пальцы Гиппократ»). С большим постоянством наблюдается деформация грудной клетки [12].

Обнаруживаемые при физикальном обследовании изменения в легких достаточно специфичны. У больных на вдохе прослушиваются нежные крепитирующие хрипы («треск целлофана»). Они могут быть непостоянными по своей выраженности и локализации. Несоответствие выраженной одышки относительно небольшим физикальным изменениям в легких служит одним из важнейших дифференциально-диагностических признаков, позволяющих клинически отличить синдром Хаммана–Рича от других хронических заболеваний бронхолегочной системы [12, 13]. На поздних стадиях заболевания, как правило, отмечаются нарастание одышки, формирование легочно-сердечной недостаточности за счет гемодинамических нарушений в малом круге кровообращения [14].

Важнейшими в диагностике являются рентгенологические методы обследования грудной клетки, особенно компьютерная томография высокого разрешения. На ранних стадиях болезни определяются преимущественно усиление и деформация легочного рисунка, понижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», мелкоочаговые тени. По мере прогрессирования процесса деформация легочного рисунка становится более выраженной, выявляются признаки интерстициального фиброза, полостные образования, формируется картина «сотового легкого» [5]. Наиболее точная диагностика возможна при помощи оценки биопсийного материала. Биопсию легких долгое время считали «золотым стандартом» в диагностике идиопатического легочного фиброза, позволяющим не только установить

диагноз, но и определить прогноз заболевания [9]. Однако в последнее время эти позиции пересматриваются [2].

В качестве иллюстрации приводим историю болезни Сергея Е., 8 мес, находившегося на лечении в отделении реанимации Областной детской клинической больницы г. Курска.

Ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне тяжелой преэклампсии, от первых экстренных оперативных родов на сроке 36 нед, родился с массой 1520 г, длиной 43 см, оценка по шкале Апгар 1/4/7 баллов. Находился в отделении реанимации и интенсивной терапии, а в последующем – в отделении патологии недоношенных областного перинатального центра Курска в течение 1 мес; проводились респираторная поддержка искусственной вентиляцией легких, антибактериальная, симптоматическая терапия. После выписки мальчик амбулаторно наблюдался педиатром по месту жительства, неоднократно находился на стационарном лечении с диагнозом рецидивирующий бронхит.

В возрасте 7 мес состояние ребенка ухудшилось – на фоне респираторной инфекции появился сухой частый кашель, в легких выслушивались сухие и влажные хрипы, в течение нескольких дней сохранялось повышение температуры тела до фебрильной. Отмечались вялость, общая слабость, снижение аппетита. Мальчик был госпитализирован в инфекционную больницу им. Н.А. Семашко с диагнозом: внебольничная правосторонняя среднедолевая пневмония. За время пребывания в состоянии ребенка на фоне терапии отмечалась отрицательная динамика – прогрессировали проявления дыхательной недостаточности, выраженного интоксикационного синдрома, и мальчик был переведен в областную детскую клиническую больницу, в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Общее состояние ребенка при поступлении крайне тяжелое за счет проявлений тяжелой дыхательной и сердечной недостаточности с перегрузкой малого круга кровообращения. При осмотре физическое развитие дисгармоничное за счет дефицита массы тела 2-й степени. Масса 5840 г, рост 67 см (SDS массы –3,52; SDS роста –1,22). Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные с мраморным рисунком, периоральный и периорбитальный цианоз, акроцианоз. Большой родничок 4,0×4,0 см, напряжен. Зев рыхлый, умеренная гиперемия дужек. Носовое дыхание затруднено, скудное слизистое отделяемое. Одышка в покое, усиливающаяся при физическом и психоэмоциональном напряжении. При кормлении быстро устает, поэтому вскармливается через зонд, объем питания – удерживает по 150 мл смеси через 3,5 ч, не срыгивает. Грудная клетка цилиндрическая. Дыхание с выраженным участием вспомогательной мускулатуры: втяжение межреберий, западение яремной ямки.

Перкуторно над легкими легочный звук с коробочным оттенком, местами с участками притупления. При аускультации дыхание жесткое, в нижнебоковых отделах ослаблено, выслушиваются крепитирующие хрипы с обеих сторон по всем полям. Ребенок получал респираторную поддержку, увлажненный кислород через носовые канюли со скоростью 3–3,5 л/мин. При этом сатурация крови кислородом (SpO₂) 80–88%. При прекращении респираторной поддержки SpO₂ снижался до 68–70%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений 138–180 в минуту, артериальное давление 101/66 мм рт.ст. Язык влажный. Живот мягкий, не вздут, безболезненный. Печень +2,5 см от края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул был самостоятельно 2 раза, желтого цвета, водянистый, с примесью небольшого количества слизи, Мочеиспускание не нарушено. Диурез 2,4 мл/кг/ч.

При лабораторном обследовании в крови отмечались увеличение СОЭ до 63 мм/ч, лейкоцитоз до 13,5·10⁹/л, проявления выраженного метаболического ацидоза, повышение активности трансаминаз, лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка. Прокальцитонинотест ≥2. При бактериологическом исследовании мокроты выделена *Candida albicans*, в отделяемом верхних дыхательных путей определялись *Serratia rubidea*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции (рис. 1) отмечались инфильтративные изменения в средней доле правого легкого, субтотальное снижение пневматизации левого легкого. В дальнейшем отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания отечно-инфильтративных изменений в легочной ткани с обеих сторон. На фоне тотального затемнения определялась воздушная бронхограмма. Тень средостения не дифференцировалась. Куполы диафрагмы не прослеживались.

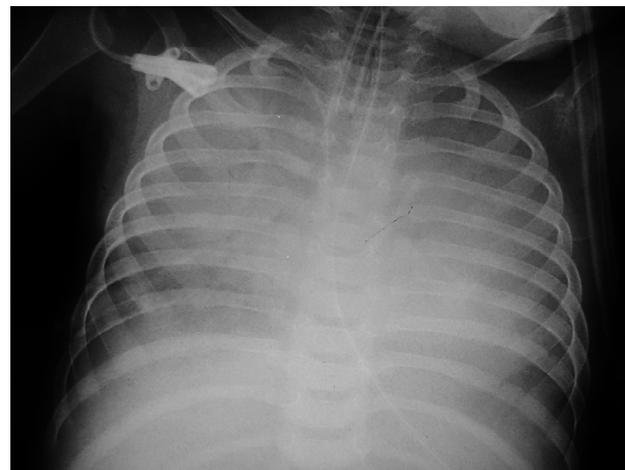


Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки больного Е. (прямая проекция). Выраженные признаки интерстициального отека.

Fig. 1. Chest X-Ray of patient E. (direct projection). Pronounced signs of interstitial edema.

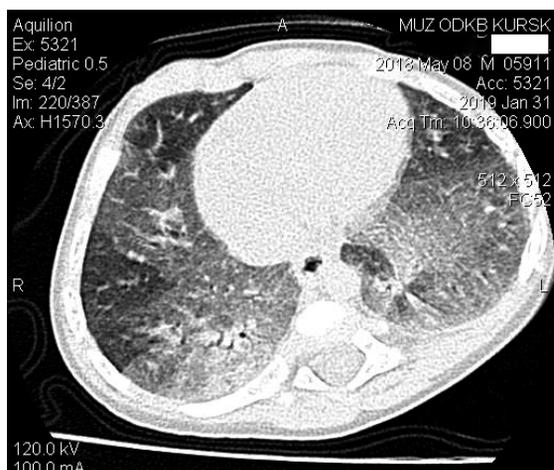


Рис. 2. Компьютерная томограмма больного Е.: в базальных отделах легких определяются участки матового стекла, нежные очаговые тени, участки фиброза.

Fig. 2. Computer tomogram of the patient E.: in the basal parts of the lungs, areas of matte glass, tender focal shadows, areas of fibrosis are determined.

По данным электрокардиографии определялись признаки увеличения правого желудочка; нарушение реполяризации. При ультразвуковом исследовании выявлены агенезия левой почки, компенсаторная гипертрофия правой почки, умеренная гепатомегалия, относительная недостаточность трикуспидального клапана. На компьютерной томограмме грудной клетки (рис. 2) отмечены участки интерстициальных изменений, выраженные диффузные фиброзные изменения легочной ткани.

Ребенок был заочно проконсультирован в отделе хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева. Был установлен клинический диагноз: идиопатический легочный фиброз (синдром Хаммана–Рича).

В отделении ребенку проводилась комплексная антибактериальная и противогрибковая терапии; кортикостероиды – дексаметазон 3 мг/кг/сут и суспензия будесонида 1000 мкг/сут в ингаляциях через небулайзер в течение месяца, симптоматическая терапия. Однако состояние мальчика прогрессивно ухудшалось: повысилась температура тела до фебрильной, усилилась одышка до 70–80 в 1 мин,

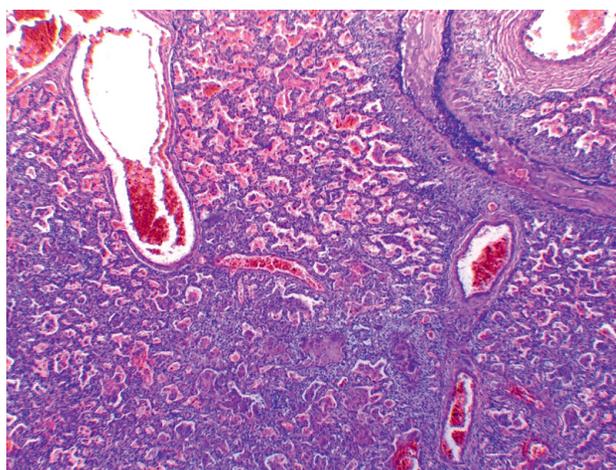


Рис. 3. Гистологическая картина легочной ткани больного Е., окраска гематоксилин эозином. Видны участки пролиферации фибробластов, некроз альвеолярного и бронхиального эпителия (препарат любезно предоставлен В.П. Бондаревым, Областное патологоанатомическое бюро, г. Курск).

Fig. 3. Histological picture of the pulmonary tissue of the patient E., stained with hematoxylin eosin. Visible areas of fibroblast proliferation, necrosis of the alveolar and bronchial epithelium (the histological preparation was kindly provided by V.P. Bondarev, Regional pathoanatomical bureau, Kursk).

SpO₂ снизилась до 62–67%. Ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких с содержанием кислорода во вдыхаемой смеси FiO₂ 90–100%, при этом SpO₂ оставалась 60–70%. На фоне интенсивной терапии сохранялась выраженная гипертермия, усиливались проявления ацидоза, полиорганной недостаточности, наступила остановка сердечной деятельности и дыхания, констатирована клиническая смерть.

Патологоанатомическое исследование (рис. 3) полностью подтвердило клинический диагноз синдрома Хаммана–Рича (Областное патологоанатомическое бюро, г. Курск).

Данное редкое клиническое наблюдение подтверждает, что идиопатический легочный фиброз в раннем возрасте характеризуется быстро прогрессирующим течением, и прогноз остается неблагоприятным даже при своевременной верификации диагноза.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Лев Н.С., Шмелев Е.И. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. В кн.: Хронические заболевания легких у детей. Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. М.: Практика, 2011; 140–144. [Lev N.S., Shmelev E.I. Idiopathic fibrosing alveolitis. In the book: Chronic lung diseases in children. N.N. Rozinova., Yu.L. Mizernitskiy (eds). Moscow: Praktika, 2011; 140–144. (in Russ.).]
2. Лев Н.С., Розинова Н.Н., Шмелев Е.И. Интерстициальные болезни легких у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(1): 15–22. [Lev N.S.,

- Rozinova N.N., Shmelev E.I. Interstitial lung disease in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(1): 15–22. (in Russ.).]
3. Шмелев Е.И. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2004; 1: 3–8. [Shmelev E.I. Idiopathic fibrosing alveolitis. Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya 2004; 1: 3–8. (in Russ.).]
4. Collard H.R., Moore B.B., Flaherty K.R., Brown K.K., Kaner R.J., King T.E. Jr. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis

- Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636–643. DOI: 10.1055/s-2006-957337
- Raghu G., Collard H.R., Egan J.J., Martinez F.J., Behr J., Brown K.K. et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824. DOI:10.1164/rccm.201506-1063ST
 - Behr J., Kreuter M., Hoepfer M.M., Wirtz H., Klotsche J., Koschel D. et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS IPF registry. *Eur Respir J* 2015; 46: 186–196. DOI: 10.1183/09031936.00217614
 - Oldham J.M., Ma S-F., Martinez F.J., Anstrom K.J., Raghu G., Schwartz D.A. et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1475–1482. DOI: 10.1164/rccm.201505-1010OC
 - Fingerlin T.E., Murphy E., Zhang W., Peljto A.L., Brown K.K., Steele M.P. et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet* 2015; 45(6): 613–620. DOI: 10.1038/ng.2609.
 - Noth I., Zhang Y., Ma S.F., Carlos F., Mathew B., Yong H.M.S. et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genomewide association study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(4):309–317. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70045-6
 - Ferreira A., Garvey C., Connors G.L., Hilling L., Rigler J., Farrell S., Cayou C., Shariat C., Collard H.R. Rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009; 135: 442–447. DOI: 10.1378/chest.08-1458
 - Rosas I.O., Richards T.J., Konishi K., Zhang Y., Gibson K., Lokshin A.E. et al. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med* 2008; 5: 93. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050093
 - King T.E.Jr., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S., Fagan E.A., Glaspole I., Glassberg M.K. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–2092. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207011
 - Ryu J.H., Moua T., Daniels C.E., Hartman T.E., Yi E.S., Utz J.P., Limper A.H. Idiopathic pulmonary fibrosis: Evolving concepts. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1130–1142. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.03.016
 - Авдеева О.Е., Авдеев С.Н. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: современные подходы к диагностике и терапии. *Consilium medicum* 2002; 4(4): 195–201. [Avdeeva O.E., Avdeev S.N. Idiopathic fibrosing alveolitis: modern approaches to diagnosis and therapy. *Consilium medicum* 2002; 4(4): 195–201. (in Russ.)].

Поступила: 10.06.19

Received on: 2019.06.10

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.